

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 23 giugno 2023

Aggiornamento della Nota AIFA 95 di cui alla determina n. DG/528/2022 del 14 novembre 2022. (Determina n. DG/261/2023). (23A03737)

(GU n.152 del 1-7-2023)

IL SOSTITUTO DEL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, e' stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF»), pubblicata nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, Serie generale, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per

l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. DG 528/2022 del 14 novembre 2022 di «Aggiornamento della Nota AIFA 95 di cui alla determina AIFA n. DG 384/2022 del 12 settembre 2022», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 276 del 25 novembre 2022;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 3-5 aprile 2023, con cui si e' ritenuto di chiarire meglio la possibilita' - gia' consentita - di utilizzare il diclofenac 3% in entrambe le localizzazioni del corpo all'interno della Nota AIFA n. 95;

Vista l'informativa al consiglio di amministrazione dell'AIFA, resa nella seduta del 24 maggio 2023, concernente l'approvazione dell'aggiornamento della Nota AIFA n. 95;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. DG 528/2022 del 14 novembre 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 95;

Determina:

Art. 1

Aggiornamento Nota 95

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 95, annesso alla determina AIFA n. DG 528/2022 del 14 novembre 2022, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 276 del 25 novembre 2022.

Art. 2

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 23 giugno 2023

Il sostituto del direttore generale: Marra

Allegato

Nota 95

Parte di provvedimento in formato grafico

Premessa

Le cheratosi attiniche (AK) si presentano clinicamente come piccole macchie, papule o placche desquamanti ed eritematose in aree di cute foto-danneggiata.

Le lesioni possono essere uniche e ben definite o multiple. Le aree fotosposte (viso, dorso delle mani, tronco, e soprattutto cuoio capelluto dei soggetti calvi) sono le piu' interessate. L'incidenza e' in aumento in relazione sia all'allungamento della vita sia alle abitudini che portano a una maggiore esposizione solare.

La diagnosi e' in genere clinica e raramente viene eseguito un esame istologico. Gli studi sulla prevalenza riportano dati non omogenei con una variabilita' tra 1,4% e 59%, dovuta in parte alle differenze relative alle aree geografiche e alle popolazioni in studio, e in parte alle differenti modalita' di valutazione e di conta delle lesioni.

Le AK sono considerate forme iniziali di carcinomi

squamo-cellulari (SCC), espressione di un processo di carcinogenesi in piu' fasi.

Le lesioni se non trattate possono rimanere stabili per un certo periodo, e in una percentuale che varia dallo 0,5% al 20% progredire verso un SCC, o, in casi sporadici, regredire.

Non esistono criteri certi che consentano di identificare le lesioni che avranno maggiore probabilita' di progredire verso un SCC.

Nei soggetti con lesioni multiple l'incidenza di SCC e' significativamente aumentata (da 8 a 11 volte piu' frequente nei soggetti con piu' di 10 lesioni). L'esame istologico di lesioni clinicamente diagnosticate come cheratosi attinica puo' evidenziare un SCC in circa il 10-15% dei casi. Sebbene il rischio di evoluzione verso un SCC sia relativamente basso per ogni singola manifestazione di AK, gli studi istologici dimostrano che il 60-80% dei SCC origina da una AK. Di conseguenza il trattamento precoce della cheratosi attinica e' considerato importante dalla letteratura dermatologica. Tale evidenza e' stata confermata da un recente lavoro (Weinstock et al) che mostrava come dopo 1 anno, il rischio di SCC era significativamente piu' basso in pazienti trattati con 5-FU rispetto a quelli trattati con placebo (1% vs 4%). Tale differenza tuttavia scompariva all'analisi di follow-up dopo 4 anni (11% vs 12%). Questa osservazione potrebbe essere dovuta al fatto che il rischio di sviluppare SCC possa dipendere anche da altri fattori. Un altro lavoro, infatti, ha dimostrato che il rischio di SCC invasivo era piu' alto nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento aggiuntivo rispetto ai pazienti a cui era stato somministrato un unico trattamento ed era particolarmente aumentato nei pazienti con lesioni di grado Olsen III (Ahmady S et al). Il rischio piu' elevato di SCC nei pazienti che avevano bisogno trattamento aggiuntivo, in particolare quelli con lesioni di grado avanzato, potrebbe essere considerato un fattore prognostico per lo sviluppo di SCC.

Le lesioni derivano dall'accumulo dei danni indotti dagli UV (infiammazione, alterazioni del ciclo cellulare, mutagenesi, alterazioni della capacita' di riparo del DNA, immuno-soppressione locale) e insorgono su aree foto-danneggiate, concetto definito come «campo di cancerizzazione» (field cancerization), cioe' di un'area di epidermide caratterizzata dalla presenza di lesioni pre neoplastiche dovute a unita' clonali di cellule con alterazioni geniche, indotte dall'esposizione a carcinogeni.

La definizione del campo di cancerizzazione ha stimolato lo sviluppo di terapie mediche per la cheratosi attinica basate sul trattamento sia delle aree lesionali sia di quelle peri lesionali apparentemente sane, con l'obiettivo di eliminare la lesione e di arrestare la progressione del processo di cancerizzazione e prevenire possibili recidive.

I trattamenti disponibili

Diclofenac 3% in ialuronato di sodio gel

(Applicazione: 2 volte al giorno per 60-90 giorni)

Il diclofenac e' un inibitore non specifico della ciclo-ossigenasi 2 (COX2). L'over-espressione della COX2, riscontrata nei carcinomi cutanei, e' indice della reazione infiammatoria indotta dalla cronica esposizione agli UV e porta alla generazione di metaboliti dell'acido arachidonico capaci di alterare il ciclo cellulare.

Una metanalisi di 3 studi verso placebo mostra che la risoluzione completa delle lesioni si osserva in circa il 40% dei casi, esattamente nel 30% dei pazienti trattati per 3 mesi e nel 40% dei trattati per 6 mesi in un'analisi per protocol. I risultati positivi raddoppiano se si considerano anche le risposte parziali. Non sono riportate differenze nella risposta in relazione all'area trattata. Gli studi comparativi presenti in letteratura sono condotti versus terapia fotodinamica (MAL PDT) e 5% 5-FU. In ambedue gli studi il diclofenac/HA e' risultato meno efficace anche se meglio tollerato.

Eventi avversi

La tollerabilita' e' buona anche dopo trattamento di aree ampie e gli effetti collaterali sono lievi e principalmente legati a una modica irritazione nel sito di applicazione. Sono descritti rari casi di dermatiti da contatto o di fotodermatiti. L'uso dovrebbe essere escluso in pazienti con sensibilita' ai FANS ed effettuato sotto

costante sorveglianza nei pazienti con storia di sanguinamento gastrointestinale.

5-Fluorouracile/Acido salicilico (5-FU/SA) soluzione cutanea

(Applicazione: una volta al giorno sulle cheratosi attiniche finche' le lesioni non sono completamente guarite o fino a un massimo di 12 settimane. Se si verificano effetti indesiderati gravi, ridurre la frequenza di applicazione del medicinale a 3 volte a settimana, finche' gli effetti indesiderati non migliorano. I dati disponibili indicano la possibilita' di trattare fino a dieci lesioni contemporaneamente. L'area totale di pelle trattata con 5-Fluorouracile/Acido salicilico non deve eccedere 25 cm²)

Il principio attivo fluorouracile e' un citostatico con effetto antimetabolita. Avendo una struttura simile a quella della timina (5-metiluracile) presente negli acidi nucleici, il fluorouracile previene la formazione e l'utilizzo della timina stessa, inibendo in tal modo la sintesi del DNA e dell'RNA e determinando cosi' l'inibizione della crescita cellulare. L'acido salicilico topico ha effetto cheratolitico e riduce l'ipercheratosi associata a cheratosi attinica. 5-Fluorouracile/Acido salicilico e' indicato per il trattamento topico di cheratosi attiniche ipercheratosiche leggermente rilevabili al tatto e/o moderatamente spesse (grado I/II) in pazienti adulti immunocompetenti.

L'intensita' dei gradi I/II si basa sulla scala a 4 punti di Olsen et al. (J Am Acad Dermatol 1991) e identifica i gradi lievi (macchie piatte e rosa, senza segni di ipercheratosi ed eritema, leggermente percepibili al tatto, con cheratosi attinica piu' evidente al tatto che alla vista) e moderato (papule e placche eritematose da rosa a rosse con superficie ipercheratotica, cheratosi attinica moderatamente spessa, evidente sia al tatto che alla vista).

Al momento non sono disponibili dati relativi al trattamento con 5-Fluorouracile/Acido salicilico su parti del corpo che non siano viso, fronte e cuoio capelluto calvo.

In uno studio clinico di Fase III multicentrico, randomizzato, controllato vs placebo, in doppio cieco, a 3 bracci, gruppi paralleli, 470 pazienti con cheratosi attinica di grado I e II sono stati trattati con 5-FU/SA, o con un placebo o con un gel contenente diclofenac (30 mg/g). In totale, 187 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con l'associazione fissa 5-FU/SA fino a 12 settimane. L'end-point primario consisteva nella risoluzione a livello istologico di una lesione a 8 settimane dopo la fine del trattamento. Nel 72% dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con 5-FU/SA, la cheratosi attinica non e' piu' stata rilevata nel campione istologico, mentre i tassi di risoluzione relativi al gruppo trattato con diclofenac e al gruppo placebo sono risultati essere rispettivamente 59,1% e 44,8% (analisi per-protocol). Anche il numero di soggetti con una risposta completa (tutte le lesioni clinicamente risolte) e' risultato essere piu' alto nel gruppo trattato con 5-FU/SA (55,4%) rispetto al gruppo trattato con diclofenac (32%) e al gruppo placebo (15,1%). L'efficacia clinica e' stata ulteriormente supportata da uno studio di Fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, a confronto con la crioterapia. La combinazione 5-FU/SA, a 8 settimane dalla fine di un trattamento di 6 settimane (n=33), ha mostrato una risoluzione a livello istologico piu' alta rispetto alla crioterapia, valutata a 14 settimane dopo il primo trattamento al giorno 1, con un secondo trattamento al giorno 21, se necessario (n=33) (62,1% vs 41,9%). Al sesto mese di follow up, il tasso di recidiva di cheratosi attinica risulta essere piu' basso nel gruppo trattato con 5-FU/SA (27.3% vs 67.7%).

Eventi avversi

Nella maggior parte dei pazienti trattati con la soluzione per la cheratosi attinica si sono manifestate irritazione e infiammazione da leggera a moderata al sito di applicazione. In caso di reazioni gravi la frequenza del trattamento può essere ridotta. Poiche' questo prodotto medicinale ha un forte effetto ammorbidente sull'epitelio corneale, e' possibile che si manifestino una decolorazione biancastra e una desquamazione della cute, in particolare nelle zone circostanti le cheratosi attiniche. L'acido salicilico contenuto in questo medicinale puo' provocare nei pazienti predisposti leggeri segni di irritazione, come dermatite e reazioni allergiche da

contatto. Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di prurito, arrossamento e piccole vesciche, anche in zone non corrispondenti a quelle in cui il prodotto è stato applicato.

Imiquimod 3,75% crema

(Applicazione: giornaliera per 2 settimane, seguite da 2 settimane di sospensione e poi da altre 2 di trattamento)

NB. Imiquimod 5% crema non è rimborsato dal SSN per l'indicazione cheratosi attinica.

L'imiquimod è un attivatore dei Toll Like Receptor 7 e 8 (TLR-7 e TLR-8) presenti sulle cellule presentanti.

L'antigene, sui cheratinociti, sui macrofagi e sui monociti. La stimolazione dei TLR porta alla produzione di citochine infiammatorie, tra le quali l'interferon γ che stimolano l'immunità innata inducendo una attività antitumorale. La molecola inoltre è in grado di inibire la neo-angiogenesi e di indurre l'apoptosi di cellule tumorali.

I due studi registrativi, con analogo disegno, condotti su 479 pazienti immunocompetenti con cheratosi attinica del volto o del cuoio capelluto calvo in cui imiquimod al 3,75% si è confrontato con placebo hanno dimostrato, dopo 8 settimane dal termine del trattamento, la risoluzione completa di tutte le lesioni nel 35,6% dei pazienti. Se si considera come efficacia anche la risoluzione di lesioni che si rendano evidenti durante il trattamento (Lmax) il numero assoluto di lesioni completamente risolte nell'area trattata aumenta in modo rilevante.

Eventi avversi

È possibile la comparsa di reazioni infiammatorie la cui intensità è dipendente dalla reattività del soggetto e dall'area trattata. Le reazioni indotte da imiquimod al 3,75%, sono di minore entità rispetto a quelle causate da imiquimod al 5%. Gli effetti collaterali sistemici, quali la sintomatologia influenzale, sono molto rari.

5 Fluouracile 4% crema

(Applicazione una volta al giorno per un periodo di 4 settimane)

Il fluorouracile (FU) è un agente citostatico con effetto antimetabolita. La sicurezza e l'efficacia di 5FU 4% sono state valutate in due studi primari, multicentrici, randomizzati e controllati in soggetti con almeno 5 lesioni da cheratosi attinica visibili su viso, cuoio capelluto e/o orecchio (non superiore a 1 cm). Lo studio clinico 1 ha confrontato 5-FU 4% con un comparatore attivo attualmente non commercializzato in Italia (5-FU 5%) (due volte al giorno) e un placebo di controllo negativo (veicolo). Lo studio clinico 2 era uno studio controllato con placebo. L'applicazione del farmaco, una volta al giorno per 4 settimane, ha interessato il trattamento topico dell'intera area del viso e/o delle orecchie e/o del cuoio capelluto in cui sono state identificate lesioni da cheratosi attinica al basale. Una percentuale elevata di pazienti in questi studi ha applicato la crema 5-FU 4% su una area di cute compresa tra 240 cm² e 961 cm². Tutti gli endpoint di efficacia sono stati valutati dopo 4 settimane di trattamento. La superiorità è stata dimostrata rispetto al veicolo in entrambi gli studi clinici. Nello studio 1, la differenza tra «guarigione completa al 100%» di 5-FU 4%, una volta al giorno (54,4%) rispetto al comparatore attivo (5-FU 5% due volte al giorno) (57,9%) è stata del 3,5% con un limite inferiore dei -11,11% nell'intervallo di confidenza al 97,5%. La differenza tra «guarigione completa al 75%» di 5-FU 4% (80,5%) rispetto al comparatore attivo (80,2%) è stata del 0,3% con un limite inferiore dei -5,94% nell'intervallo di confidenza al 97,5% nella popolazione «Intention to Treat» (con risultati simili nella popolazione «Per protocol»).

Eventi avversi

È stata segnalata dermatite allergica da contatto (reazione di ipersensibilità di tipo ritardato) con farmaci topici a base di 5-FU e con 5-FU 4% dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio. Il 5-FU topico è associato a reazioni di fotosensibilità tra cui gravi scottature solari.

Tirbanibulina 10 mg/g unguento

(Applicazione: 1 volta al giorno per un ciclo di trattamento di 5 giorni consecutivi)

La tirbanibulina interrompe i microtubuli tramite il legame diretto con tubulina, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule proliferanti ed e' associata all'interruzione della segnalazione della tirosina chinasi Src.

L'efficacia e la sicurezza di tirbanibulina applicata sul viso o cuoio capelluto per 5 giorni consecutivi e' stata studiata in 2 studi di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con veicolo (KX01-AK-003 e KX01-AK-004) comprendenti 702 pazienti adulti (353 pazienti trattati con tirbanibulina e 349 pazienti trattati con veicolo). Al giorno 57, i pazienti trattati con tirbanibulina presentavano tassi di eliminazione completa e parziale significativamente piu' elevati rispetto ai pazienti trattati con veicolo ($p < 0,0001$). L'efficacia e' stata minore nelle lesioni del cuoio capelluto rispetto alle lesioni del viso, sebbene ancora statisticamente significativa.

Negli studi individuali, i tassi di guarigione totale e parziale al giorno 57 (l'endpoint primario e i principali endpoint secondari in questi studi) erano dal punto di vista statistico significativamente piu' elevati nel gruppo trattato con tirbanibulina rispetto al gruppo con veicolo, ($p \leq 0,0003$), sia complessivamente che per sede trattamento (viso o cuoio capelluto).

Un totale di 204 pazienti ha raggiunto la completa eliminazione delle lesioni da cheratosi attinica nel campo di trattamento al giorno 57 (174 trattati con tirbanibulina e 30 trattati con veicolo). Dopo un anno, il tasso di recidiva nei pazienti trattati con tirbanibulina e' stato del 73%. Il tasso di recidiva delle lesioni del cuoio capelluto e' stato superiore rispetto alle lesioni del viso. Dei pazienti che hanno sviluppato recidive, l'86% presentava 1 o 2 lesioni. Inoltre, il 48% dei pazienti che aveva sviluppato recidive ha riportato almeno 1 lesione che non era stata identificata al momento del trattamento iniziale (ossia, nuove lesioni conteggiate come recidive).

Eventi avversi

Le reazioni avverse riportate piu' frequentemente sono reazioni cutanee locali. Le reazioni cutanee locali comprendevano eritema (91%), esfoliazione/desquamazione (82%), formazione di croste (46%), gonfiore (39%), erosione/ulcerazione (12%) e vesciche/pustole (8%) nella sede di applicazione. Inoltre, nell'area di trattamento sono stati segnalati prurito (9,1%) e dolore (9,9%) nella sede di applicazione.

Raccomandazioni delle principali linee guida

Le linee guida dell'International League of Dermatological Societies e dell'European Dermatological Forum nell'aggiornamento del 2015 ribadiscono la necessita' del trattamento delle cheratosi attiniche per la prevenzione dell'insorgenza del SCC e identificano in almeno 6 il numero di lesioni per le quali e' fortemente raccomandato il trattamento farmacologico, mentre, per un numero inferiore di lesioni, il trattamento di scelta e' la crioterapia. Le linee guida, incluse le piu' aggiornate linee guida italiane e inglesi, non esplicitano alcun criterio di scelta fra un farmaco e l'altro. Le linee guida dell'American Academy of Dermatology pubblicate nel 2021 hanno sostanzialmente confermato tale approccio, sebbene ammettano che possono esistere condizioni in cui non sia raccomandato alcun trattamento, come nel caso di pazienti con aspettativa di vita limitata o di soggetti per i quali i rischi associati al trattamento superino i potenziali benefici. Le linee guida americane inoltre sottolineano l'importanza della condivisione del processo decisionale tra medico e paziente.

Per quanto riguarda i singoli trattamenti farmacologici topici, poiche' tutti questi farmaci hanno dimostrato la loro efficacia in studi di confronto vs placebo e solo molto marginalmente in confronti diretti, l'individuazione del loro posto in terapia rimane incerta. Gli studi comparativi tra i diversi trattamenti sono limitati e le valutazioni effettuate attraverso la metanalisi sono condizionate dalla possibile diversita' dei pazienti esaminati e dal grado delle manifestazioni presenti. Sebbene questa considerazione sia stata confermata anche nelle linee guida dell'American Academy of Dermatology, alla luce di alcune evidenze recenti proprio in queste linee guida sono state fatte raccomandazioni con diversa forza.

La scelta del trattamento dovrà comunque tener conto oltre che delle caratteristiche del singolo paziente e dell'obiettivo clinico, anche dei criteri di reclutamento degli studi clinici, dei dati di sicurezza disponibili, delle criticità, dei tempi e delle modalità di somministrazione.

Bibliografia

Parte di provvedimento in formato grafico